Information professionnelle

Intercept

Aspects testés par Swissmedic en relation avec le procédé autorisé.

Procédé d'inactivation d'agents pathogènes (IP) de concentrés plaquettaires (CP) par aphérèse ou par transformation d'un pool de couches leuco-plaquettaires obtenues à partir d'unités de sang total.

Composition
Substance active :
Amotosalen (S59-HCl)

Autres composants :
Plaquettes ≥ *2,4x10^{11} / unité* avec un volume de *150-400 ml*

Concentré plaquettaire traité avec les solutions additives Intersol ou SSP+ ainsi qu'avec les solutions d'anticoagulant ACD-A ou CPD, ainsi qu'avec du plasma du donneur impliqué

Quantités de cellules résiduelles :

Leucocytes	<1 x 10^6 par unité de conditionnement
Érythrocytes	< 4 x 10^6 par ml

Amotosalen : < 2 µm

Forme galénique et quantité de substance active par unité
Suspension de concentré plaquettaire ; teneur résiduelle en amotosalen < 2 µm

Indications / possibilités d'emploi

Les indications et les possibilités d'emploi des concentrés plaquettaires traités avec le procédé Intercept pour l'inactivation d'agents pathogènes correspondent généralement à celles des concentrés plaquettaires conventionnels.

Posologie / Mode d'emploi

La posologie, la fréquence et la durée d'administration de concentrés plaquettaires contenant des agents pathogènes inactivés correspondent généralement à celles des concentrés plaquettaires conventionnels.

Le procédé d'inactivation d'agents pathogènes fait perdre leur aptitude mitotique aux leucocytes résiduels / aux lymphocytes immunocompétents éventuellement présents dans le CP. Le procédé Intercept peut, par conséquent, être mis en œuvre pour la prévention d'une maladie du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle et constituer ainsi une alternative à l'irradiation gamma.

Contre-indications
Contre-indications absolues :
En cas d'hypersensibilité connue à l'encontre de l'amotosalen HCl ou des psoralènes ? Il convient de ne pas utiliser de concentrés plaquettaires ayant été traités avec le procédé Intercept d'inactivation d'agents pathogènes.

Mises en garde et précautions
En cas de réactions d'intolérance, la transfusion du produit concerné doit être immédiatement interrompue.

Les nouveau-nés nécessitant une transfusion de plaquettes dans le cadre d'une luminothérapie pour le traitement d'une hyperbilirubinémie ne doivent être traités qu'avec des appareils émettant de la lumière présentant une longueur d'onde de plus de 425 nm. Dans le cas d'une luminothérapie effectuée avec une longueur d'onde inférieure à 425 nm, seuls des concentrés plaquettaires non traités doivent être transfusés.

Interactions
Aucune interaction avec le procédé Intercept n'est connue.

Grossesse, allaitement

Aucune étude contrôlée sur des femmes enceintes n'est disponible. Les études expérimentales sur l'animal effectuées avec des concentrés plaquettaires ayant été traités avec le procédé Intercept d'inactivation d'agents pathogènes n'ont mis aucun effet tératogène en évidence (cf. section Données précliniques).

Il convient, par conséquent, de ne pas administrer de concentrés plaquettaires traités avec Intercept durant la grossesse, à moins que cela ne soit clairement nécessaire.

Allaitement
Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne l'emploi en période d'allaitement.

Effets indésirables

Érythème des nouveau-nés en luminothérapie

Les patients nouveau-nés ayant besoin de concentrés plaquettaires au cours d'une photothérapie pour le traitement d'une hyperbilirubinémie ne doivent pas être traités avec des appareils de photothérapie émettant une lumière présentant une longueur d'onde plus courte que 425 nanomètres (nm) afin de prévenir ainsi toute augmentation théoriquement possible des érythèmes. La lumière présentant des longueurs d'onde > 425 nm ne provoque aucune excitation de l'amotosalen, de sorte que le recours à la technologie INTERCEPT est fiable pour de tels patients dans le cadre d'une photothérapie.

Le procédé d'inactivation d'agents pathogènes ne met pas un terme à l'exposition aux substances pyrogènes. Bien qu'à ce jour aucune réaction pyrogène n'ait été observée chez les patients ayant été transfusés avec des plaquettes Intercept, de telles réactions (pouvant être graves) du receveur ne peuvent être exclues.

Pour l'heure, aucun autre risque spécifique n'est connu qui pourrait être attribué au procédé d'inactivation d'agents pathogènes.

Surdosage
En ce qui concerne l'amotosalen, se référer à la section « Données précliniques ».

Propriétés / Effets / Description du procédé

Le procédé d'inactivation d'agents pathogènes fait perdre aux virus, aux bactéries, aux parasites et aux leucocytes résiduels une grande partie de leur capacité de division. Le risque de transmission d'une infection bactérienne, virale ou parasitaire ou d'une maladie du greffon contre l'hôte associée à la transfusion est ainsi fortement réduit (cf. également tableau ci-dessous), mais ne peut être exclu avec une certitude absolue. Sur ce point, l'inactivation, notamment, des virus enveloppés (VIH, VHB, VHC) et des leucocytes est réputée sûre ; une inactivation aussi efficace des virus non enveloppés (VHA et parvovirus B19, p. ex.) n'est, par contre, pas garantie. Le procédé d'inactivation d'agents pathogènes est très efficace contre un large spectre de bactéries Gram positives et Gram négatives, ainsi que contre les spirochètes ; son efficacité est toutefois limitée contre certaines espèces bactériennes (*Pseudomonas aeruginosa*, p. ex.). Les spores bactériennes (*Bacillus cereus*, p. ex.) sont largement inertes à l'inactivation ; les bactéries sporulées à l'état végétatif (*Clostridium perfringens*, p. ex.) sont sensibles en ce qui concerne une inactivation.

Capacité d'inactivation du procédé Intercept (en $\log_{10}$)

Virus

Enveloppés	
VIH 1, VIH 2, VHB, VHC, CMV, virus du Nil occidental, chikungunya, grippe H5N1, HTLV I, HTLV II	> 2,5 – > 6,4
Non enveloppés	
fièvre catarrhale du mouton, calicivirus, adénovirus simien, adénovirus humain 5	0,7 - > 6,4

Bactéries

Gram négatives	
E. coli., Serratia marcescens, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella choleraesuis, Yersinia enterocolitica, Enterobacter cloacae	4,5 – ≥ 6,7
Gram positives	
Staphyloccocus epidermidis / aureus, Streptococcus pyogenes, Listeria monocytogenes, Corynebakterium minutissimum, Bacillus cereus (y compris spores et formes végétatives), Bifodobacterium adolescentis, Propionibacterium acnes, Lactobacillus species, Clostridum perfringens (forme végétative)	3,6 – ≥ 7,0
Spirochètes	
Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi	> 6,8 – ≤ 7,0

Parasites

Plasmodium falciparum, Trypanosoma cruzi, Leishmania Mexicana, major, Babesia microti	> 4,3 - ≤ 6,0

Leucocytes

Cellules T vivantes	> 5,4

Propriétés pharmacologiques

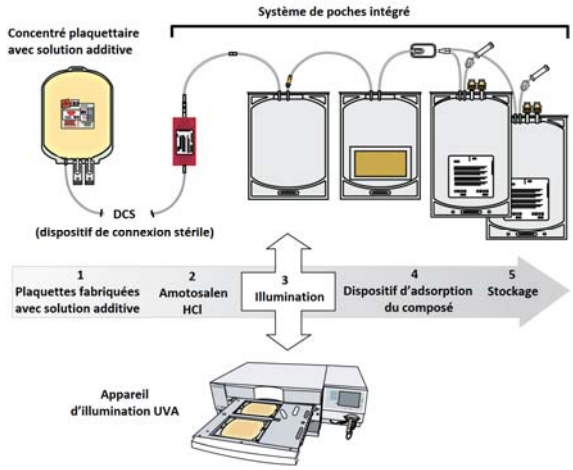
Le procédé d'inactivation d'agents pathogènes se fonde sur l'ajout d'amotosalen suivi d'une irradiation à la lumière UVA. Malgré l'élimination efficace de l'amotosalen via un procédé d'adsorption, de très faibles quantités d'amotosalen (< 2 µm) et de ses photoproduits D et E (dimères d'amotosalen) sont détectables dans le concentré plaquettaire.

Aptitude fonctionnelle et incrément corrigé (IC, également appelé CCI) de plaquettes
L'étude SPRINT pivot n'a, par rapport aux plaquettes de contrôle, montré aucune différence quant au comportement hémorragique ou au nombre de transfusions d'érythrocytes nécessaire à des doses comparables de concentrés plaquettaires traités par Intercept. En revanche, l'intervalle de transfusion et le CCI étaient nettement meilleurs pour les plaquettes de contrôle que pour les CP Intercept.

États réfractaires
Les données scientifiques actuellement disponibles ne permettent aucune évaluation concluante quant à la question de savoir si la fréquence des états réfractaires consécutifs à la transfusion de concentrés plaquettaires traités par Intercept est moindre ou plus élevée qu'après la transfusion de concentrés plaquettaires traités de manière traditionnelle.

Description du procédé

Le procédé est conçu comme un système fermé. Le dispositif Intercept plaquette se compose de poches en plastique (PL 2411 et PL 2410) reliées entre elles ; ces poches sont stériles et non pyrogènes. Dans l'une des poches se trouve de l'amotosalen, un psoralène de synthèse s'intercalant de manière réversible dans les régions hélicales de l'ADN et de l'ARN, et formant des liaisons covalentes irréversibles avec les bases pyrimidiques des acides nucléiques lors d'une exposition aux UVA (320-400 nm). Les autres éléments constitutifs du dispositif consistent en une poche en plastique d'un litre dans laquelle les plaquettes mélangées avec la solution d'amotosalen sont illuminées, une poche dans laquelle se trouve le CAD (=Compound Adsorption Device) (1 litre) et une poche de 1,3 litre pour le stockage des plaquettes illuminées., Un appareil d'illumination, dispositif médical de classe I, fait également partie du procédé ; 2 poches peuvent y être illuminées simultanément. L'illumination dure entre 3 et 6 minutes pendant lesquelles est émise une dose de 3 J/cm^2 de lumière UVA présentant une longueur d'onde comprise entre 320 et 400 nm. Pendant ce temps, le concentré plaquettaire est continuellement agité. L'adsorption ultérieure d'amotosalen et des produits de photodégradation s'effectue également sous agitation continue.



La tubulure entre la poche contenant le concentré plaquettaire obtenu avec la solution additive et la poche d'amotosalen est soudée de manière stérile. Les plaquettes et l'amotosalen s'écoulent dans la poche d'illumination, sont mélangés par agitation douce puis illuminés. Après l'illumination, les plaquettes sont transférées dans la poche contenant le dispositif d'adsorption du composé et sont incubées pendant la durée prescrite sur un agitateur horizontal. Vient ensuite le transfert dans la poche de conservation.

Le dispositif est conçu pour un usage unique.

Données précliniques

Les expérimentations animales avec administration unique et répétée d'amotosalen, à des doses 100 fois supérieures au seuil d'exposition clinique escompté n'ont permis d'identifier aucun signe d'un risque toxicologique accru pour l'utilisation de concentrés plaquettaires traités au moyen du procédé Intercept.

Mutagénicité / cancérogénéité
Aucun effet mutagène n'a été observé, lors des diverses études *in vitro* et *in vivo* réalisées sur la mutagénicité avec des concentrés plaquettaires traités. Une étude menée sur le potentiel tumorigène du plasma traité de manière photochimique chez des souris transgéniques n'a montré aucun signe d'effets cancérogènes.

Toxicologie de la reproduction
Aucun effet toxique pour la reproduction n'a été observé dans le cadre des études sur la fertilité, le développement embryonnaire ou péri-postnatale chez le rat et le lapin, ni dans celui de l'étude sur des rats nouveau-nés.

Aucun signe de phototoxicité n'a été détecté après administration intraveineuse de 100 fois l'exposition clinique habituelle chez le rat.

Remarques particulières
Précautions particulières de stockage / Durée de conservation

Les concentrés plaquettaires traités par le procédé Intercept peuvent être conservés à 22 ± 2° C sous agitation continue. Les CP Intercept stockés de la sorte peuvent, conformément à l'autorisation, être conservés pendant une période maximale de 7 jours.

Après la date d'expiration (voir étiquette de la poche), le produit ne doit plus être utilisé. Les produits opaques, contenant des agrégats visibles ou présentant un tournoiement négatif (*swirling*) ne doivent pas être transfusés.

Numéro d'autorisation
58789 *(Swissmedic)*

Titulaire de l'autorisation
Cerus Europe B.V.
1180 Rolle

Mise à jour de l'information
Octobre 2010